

JP 06025211

Title: FLAVONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

Application: JP18532292 19920713 [1992JP-0185322]

Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject new derivative having 5.alpha.-reductase inhibitory activity useful for treating prostatic hypertrophy, common acne, seborrhoea, female hirsutism, prostatic carcinoma, male alopecia, etc.

CONSTITUTION: A flavonecarboxylic acid derivative of formula I (R is 6-9C branched chain alkyl, which may be replaced with cycloalkyl or 6-9C cycloalkyl, which may be replaced with lower alkyl) or its pharmaceutically permissible salt such as 6-(2", 4"-dimethyl-3"-pentyloxy) flavone-4'-carboxylic acid. The compound of formula I is obtained by alkylating a compound of formula II (R(sup 1) is alkyl) and successively hydrolyzing with an alkali. The compound of formula II is obtained by the process of the reaction formula.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

Inventor(s):

MORIOKA MASAHICO; UENO HIROAKI; HATANAKA FUMIKO

Other fields:

Image Copyright

(C) JPO

Pub. N°

JP 06025211 A 19940201 [JP06025211]

Applicant

MITSUBISHI KASEI CORP

Additional IPC

A61K-031/35 A61K-031/35 A61K-031/35 A61K-031/35

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-25211

(43)公開日 平成6年(1994)2月1日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| C 0 7 D 311/30 | | 7252-4C | | |
| A 6 1 K 31/35 | ACV | 9360-4C | | |
| | ADD | 9360-4C | | |
| | ADU | 9360-4C | | |
| | AED | 9360-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数1(全 9 頁)

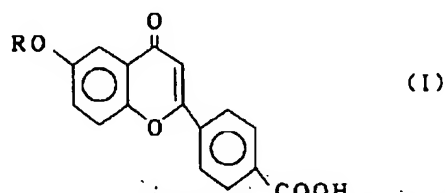
| | | | |
|----------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平4-185322 | (71)出願人 | 000005968 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 |
| (22)出願日 | 平成4年(1992)7月13日 | (72)発明者 | 森岡 雅彦 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三 菱化成株式会社総合研究所内 |
| | | (72)発明者 | 上野 裕明 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三 菱化成株式会社総合研究所内 |
| | | (72)発明者 | 畑中 富美子 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三 菱化成株式会社総合研究所内 |
| | | (74)代理人 | 弁理士 長谷川 一 (外1名) |

(54)【発明の名称】 フラボンカルボン酸誘導体

(57)【要約】

【構成】 下記一般式(I)

【化1】



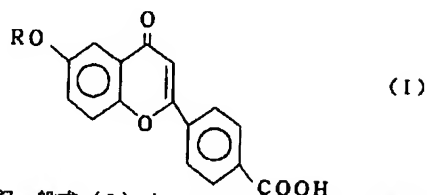
(R: シクロアルキル基で置換されていてもよい総炭素数6~9の分岐鎖のアルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよい総炭素数6~9のシクロアルキル基)で表されるフラボンカルボン酸誘導体または薬学的に許容されるその塩。

【効果】 本発明の化合物ならびにその塩は5 α -reductase阻害剤として有用であり、その作用に基づきDHT活性の減少が所望の治療効果を発現する疾患および症状の治療薬としての利用が期待できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式 (I)

【化1】



(上記一般式 (I) 中、Rはシクロアルキル基で置換されていてもよい総炭素数が6～9の分岐鎖のアルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよい総炭素数が6～9のシクロアルキル基を表す。) で表されるフラボンカルボン酸誘導体または薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なフラボンカルボン酸誘導体に関し、詳細にはジヒドロテストステロン (以下「DHT」と略す) の産生過剰に起因する前立腺肥大症、尋常性座瘡、脂漏症、女性多毛症、前立腺癌、男性型禿頭症等の治療に有用な5 α -リダクターゼ阻害活性を有する新規なフラボンカルボン酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】アンドロゲン依存性疾患、例えば前立腺肥大症、尋常性座瘡、脂漏症、女性多毛症、男性型禿頭症のような、ある種の好ましくない生理学的徴候は、代謝系におけるアンドロゲン性ホルモンの過剰蓄積により引き起こされる。前立腺組織の分化、発育および維持には、DHTが不可欠であることは古くから証明されている。また、皮脂腺や毛根などの器官における男性ホルモンの活性本体はDHTであることが周知となっている。

【0003】DHTは標的臓器に存在するステロイド5 α -水素添加酵素「5 α -リダクターゼ」によって、テストステロンより変換され、受容体と結合することにより生物学的活性を発揮する。したがって前立腺、皮脂腺等のアンドロゲン依存性組織においては、テストステロンは一種のプロホルモンであり、DHTへの生合成をつかさどる5 α -リダクターゼの役割は重要である。

【0004】近年になり、男性ホルモンの過剰のためと考えられる疾患において、DHT濃度の重大性が認識され、多くの5 α -リダクターゼ阻害剤が報告されている。そのようなものにたとえば、4 α -3 α -ステロイド誘導体 (JMC, 27, 1690 (1984))、3 α -カルボン酸ステロイド誘導体 (Bioorganic chem., 17, 372 (1989)), JMC, 3, 937 (1990)), 3 α -ホスホン酸ステロイド誘導体 (特開平2-212499号公報および同2-2

25496号公報)、3 α -スルホン酸ステロイド誘導体 (特開平2-225494号公報)、3-NO₂ステロイド誘導体 (特開平3-118325号公報)、等のステロイド誘導体、非ステロイドではベンゾイルアミノフェノキシブタン酸誘導体 (特開平1-156950号公報および同1-139558号公報)、微生物由来のWS-9659A, B (ザ、ジャーナル オブ アンチバイオティクス、1230, 1235, 1989) 等がある。

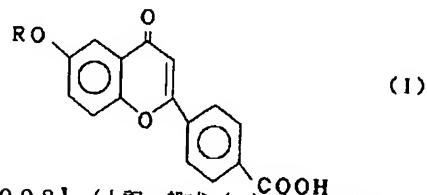
【0005】このように5 α -リダクターゼ阻害剤はステロイド誘導体および非ステロイド誘導体の2つに大別されているが、ステロイド系では高い薬理活性を有するものの副作用が懸念されるという問題があり、また非ステロイド系においては今だに良好な活性を有する化合物が見出されていないのが現状であった。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、5 α -リダクターゼ阻害物質として高い活性がある、非ステロイド構造の有用な化合物を提供することを目的として探索、検討を重ねた結果、特定のフラボンカルボン酸誘導体がかかる課題を解決しうることを初めて見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明の要旨は、下記一般式 (I)

【0007】

【化2】



【0008】(上記一般式 (I) 中、Rはシクロアルキル基で置換されていてもよい総炭素数が6～9の分岐鎖のアルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよい総炭素数が6～9のシクロアルキル基を表す。) で表されるフラボンカルボン酸誘導体または薬学的に許容されるその塩に存する。

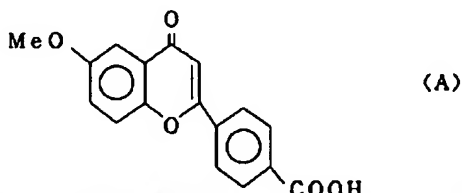
【0009】以下、本発明につき詳細に説明する。上記一般式 (I) で表される化合物中、Rで表されるシクロアルキル基で置換されていてもよい総炭素数が6～9の分岐鎖のアルキル基、または低級アルキル基により置換されてもよい総炭素数が6～9のシクロアルキル基としては、たとえば、2, 4-ジメチル-3-ペンチル基、ジシクロプロピルメチル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基、2, 2, 4, 4-テトラメチル-3-ペンチル基、2, 5-ジメチルシクロヘキシル基、2, 6-ジメチルシクロヘプチル基等が挙げられる。Rが総炭素数5以下のもの (たとえばn-プロピル、イソプロピル等) の場合、ならびにRが炭素数10以上のもの (たとえばアダマンチルメチル基、ジシク

ロヘキシルメチル基等)の場合は、5 α -リダクターゼ阻害作用は低い。

【0010】一方、本発明化合物に構造が類似する化合物を開示する特許出願としては以下のものが挙げられる。英国特許第1049289号公報中、実施例20に記載されている下記化合物(A)

【0011】

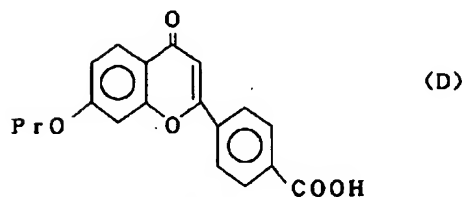
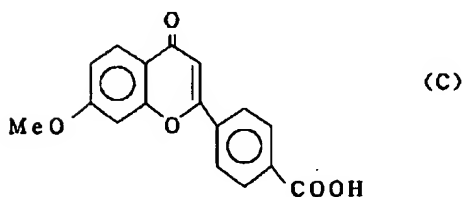
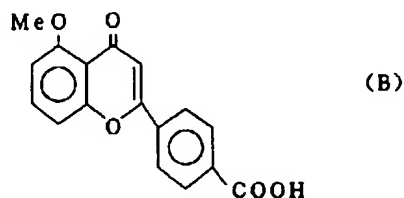
【化3】



【0012】ならびに同実施例18, 19, 20に記載されている下記構造異性体(B), (C)および(D)

【0013】

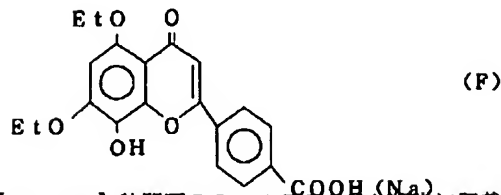
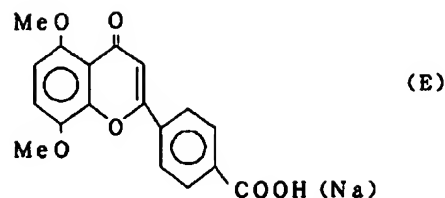
【化4】



【0014】オランダ特許第7407648号公報中に記載されている下記化合物(E)および(F)

【0015】

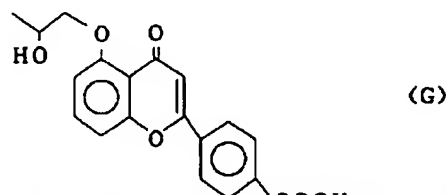
【化5】



【0016】特開昭58-47222号公報中に記載されている下記化合物(G)

【0017】

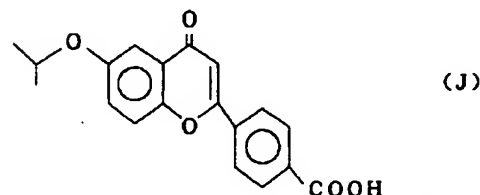
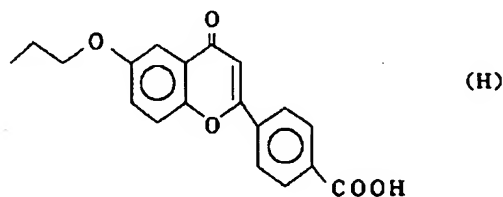
【化6】



【0018】しかし、これらの化合物は5 α -リダクターゼ阻害作用を有することを示唆する記載は何もない。また上述のごとく、本発明の化合物中のアルコキシ基は極めて限定された構造をとる場合に限り、その強い5 α -リダクターゼ阻害作用が現われる。たとえば上述の(A)~(G)までの化合物に構造が類似するが、アルコキシ基の炭素数の少ない下記化合物(H)および(J)

【0019】

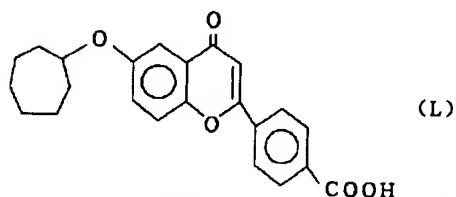
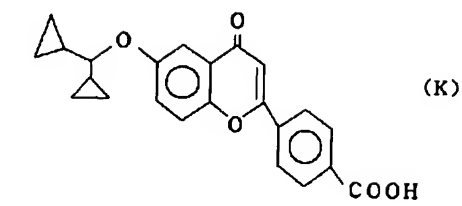
【化7】



【0020】は、5 α -リダクターゼ阻害活性のIC₅₀の値が>1 μ Mであり、おのおの10⁻⁶Mの濃度で38%阻害、および36%阻害であったのに対し、本発明化合物である下記化合物(K)および(L)

【0021】

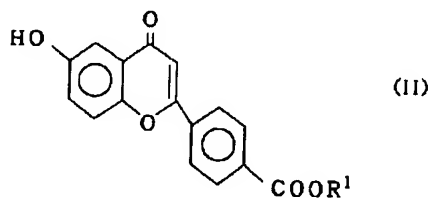
【化8】



【0022】は、おのおの5 α -リダクターゼ阻害作用のIC₅₀値が0.16 μ M及び0.12 μ Mという活性を示した。次に本発明化合物の製造方法につき説明する。上記一般式(I)で表される化合物は下記一般式(II)

【0023】

【化9】



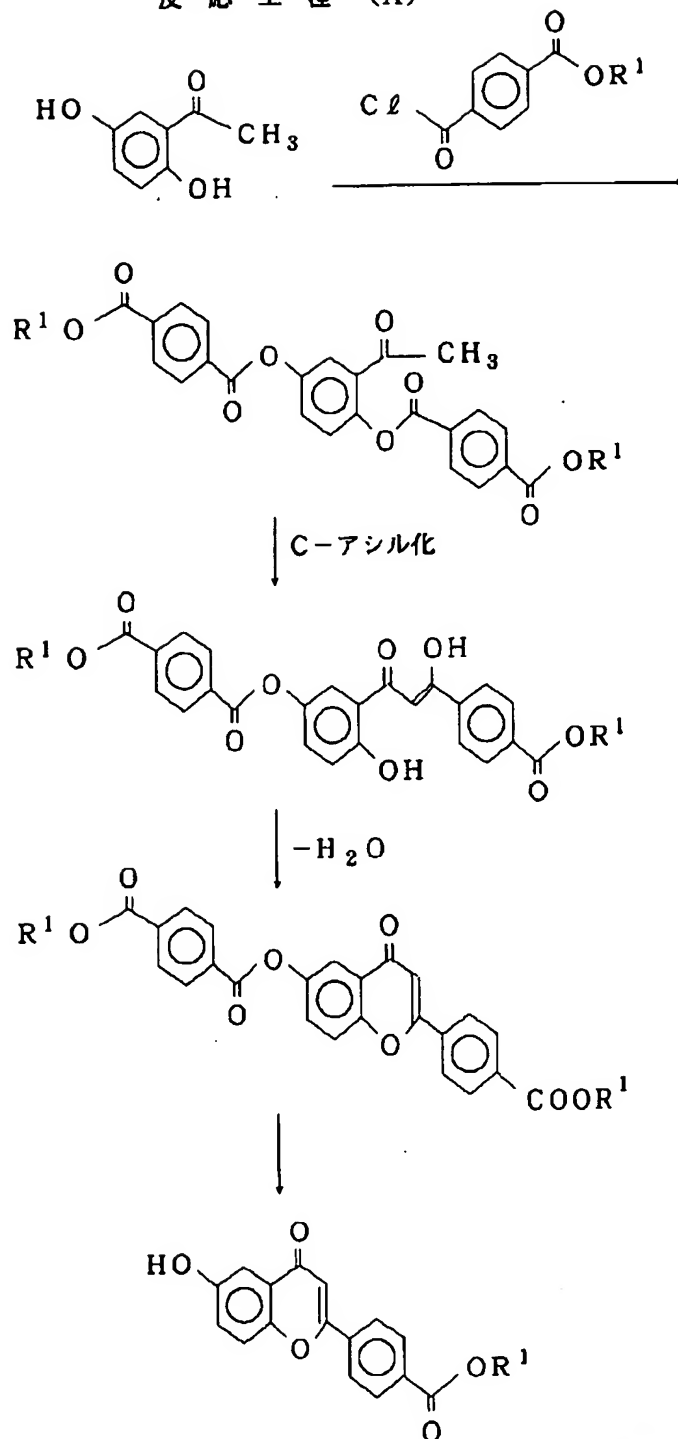
【0024】(R¹はアルキル基を表す。)で表される化合物をアルキル化し、引き続きアルカリ加水分解して製造できる。アルキル化反応は公知であり、たとえばテトラヒドロフラン、アセトン、DMF等の有機溶媒中、ナトリウムハイドライド、t-ブトキシカリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、もしくは非塩基存在下、対応するアルキルハライドを反応させる。あるいは、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン等の有機溶媒中、アゾジカルボン酸ジエチル、トリフェニルホスフィン等の存在下、対応するアルキルアルコールを反応させる。

【0025】また、アルカリ加水分解反応も公知であり、例えば水と混和しうる有機溶媒(THF、ジオキサン、メタノール、エタノール)の水溶液中、水酸化ナトリウム等の塩基を用いて行われる。上記一般式(II)で表される化合物は、下記反応工程(A)に従って製造することができる。反応工程中の各反応は公知である。

【0026】

【化10】

反応工程 (A)



【0027】(上記式中、R¹ はアルキル基を表す。) 本発明化合物は、これを医薬として用いるに当たり、通常の担体とともに投与経路に応じた製剤とする事が出来る。例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態に調剤される。経口投与用固形製剤に調製するに当たり、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、その他着色剤、崩壊剤等を用いることができる。賦形剤

としては、例えば、乳糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等が挙げられ、結合剤としてはポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シエラック、白糖等が挙げられ、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、

タルク等が挙げられる。その他、着色剤、崩壊剤も通常公知のものを用いることができる。なお錠剤は周知の方法によりコーティングしてもよい。また液状製剤は水性または油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であってよく、通常用いられる方法にて調製される。注射剤を調製する場合は本発明化合物にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。坐剤を製造する際の基剤としては、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ウイテプソール、(登録商標ダイナマイトノーベル社)等の油脂性基剤を用いることができる。

【0028】かくして調製される製剤の投与量は患者の症状、体重、年齢等によって異なり、一様に服用することは出来ないが、通常成人1日当たり本発明化合物を約0.01-2000mgの範囲となる量とするのがよく、これは通常1日1-4回に分けて投与されるのが好ましい。化合物(I)の塩としては、非毒性の塩基との塩である。好適な塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などの無機塩基塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩などの有機塩基塩が挙げられる。

【0029】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

【0030】実施例1

6-(2'', 4''-ジメチル-3''-ペンチルオキシ)フラボン-4'-カルボン酸の合成
6-ヒドロキシフラボン-4'-カルボン酸メチルエステル(105mg, 0.36mmol)、2, 4-ジメチル-3-ペンタノール(0.594ml, 4.23mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.11g, 4.24mmol)をジオキサン(13ml)に溶解し、氷冷下、ジエチルアゾジカルボン酸およびジエチルエステルを加え96時間還流させた。その後、氷水に注加し酢酸エチルにて抽出し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30g, ヘキサノン酢酸エチル)にて精製し、黄色粉末固体(131mg)を得た。これをメタノール(4ml)、テトラヒドロフラン(2ml)、水(0.4ml)の混合液に溶解し、水酸化カリウム(196mg, 95%, 3.32mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。その後、反応液を酸性水溶液に注加し、クロロホルムにて抽出し、濃縮した。得られた残渣をエーテルにてけん洗し、薄黄色結晶の表記化合物(88mg, 62%)を得た。

【0031】m. p. 234-237°C
¹H-NMR (CDCl₃ + cat CD₃ OD, 250MHz) δ=8.06 (d, 2H, 8.5Hz), 7.89 (d, 2H, 8.6Hz), 7.50 (d, 1H, 3.0Hz), 7.42 (d, 1H, 9.2Hz)

z), 7.24 (dd, 1H, 3.0Hz, 9.2Hz), 6.76 (s, 1H), 3.95 (t, 1H, 6.0Hz), 1.85-2.00 (m, 2H), 0.83 (t, 12H, 6.8Hz)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3409, 3081, 2973, 2631, 1713, 1615, 1591, 1574, 1486, 1456, 1283, 1246, 1196

【0032】実施例2

6-ジシクロプロピルメチルフラボン-4'-カルボン酸の合成

6-ヒドロキシフラボン-4'-カルボン酸メチルエステル(111mg, 0.375mmol)とジシクロプロピルメタノール(500mg, 4.46mmol)を用い実施例1と同様の方法により表記化合物(93mg, 79%)を得た。

【0033】m. p. 242°C (decomp)

NMR (CDCl₃ + cat CD₃ OD, 250MHz) δ=8.10 (d, 2H, 8.5Hz), 7.92 (d, 2H, 8.5Hz), 7.52 (d, 1H, 3Hz), 7.45 (d, 1H, 9.1Hz), 7.27 (dd, 1H, 3.0Hz, 9.1Hz), 6.79 (s, 1H), 3.57 (t, 1H, 6.9Hz), 1.0-1.2 (m, 2H), 0.4-0.5 (m, 4H), 0.2-0.35 (m, 4H)

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3401, 3079, 3005, 2915, 2795, 2623, 1711, 1616, 1588, 1572, 1481, 1460, 1200, 862

【0034】実施例3

6-シクロヘプチルオキシフラボン-4'-カルボン酸の合成

6-ヒドロキシフラボン-4'-カルボン酸メチルエステル(156mg, 0.527mmol)を炭酸カリウム(1.25g, 9.05mmol)存在下、ジメチルホルムアミド(3.2ml)に溶解し、これにシクロヘプチルプロマイド(0.89ml, 6.46mmol)を加えた。100°Cにて2時間反応させた後冷水に注加し、酢酸エチルにて抽出し、濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g, ヘキサノン酢酸エチル)にて精製し、白色粉末固体を得た。これをメタノール(9ml)、テトラヒドロフラン(3ml)、水(1ml)の混合液に溶解し、水酸化カリウム(450mg, 95%, 7.66mmol)を加え、室温で4時間処理した。これを酸性水溶液中へ注加し、クロロホルムにて抽出し、濃縮した。これをジエチルエーテル-エタノールにてけん洗し、白色粉末の表記化合物(80mg, 37%)を得た。

【0035】m. p. 234-236°C
NMR (CDCl₃ + cat CD₃ OD, 250MHz) δ=8.09 (d, 2H, 8.4Hz), 7.92

(d, 2H, 8.4 Hz), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H, 3Hz, 9.1 Hz), 6.79 (s, 1H), 4.48 (ddd-like, 4.2 Hz, 8.1 Hz and 12.0 Hz), 1.9-2.05 (m, 2H), 1.35-1.80 (m, 10H)

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3088, 2926, 2855, 1723, 1620, 1595, 1480, 1453, 1358, 1304, 1208, 1115

【0036】参考例1

6-n-プロピルオキシフラボン-4'-カルボン酸の合成

6-ヒドロキシフラボン-4'-カルボン酸メチルエステル (66mg, 0.22mmol)、n-プロピルブロマイド (0.27ml, 2.97mmol) を用い実施例3と同様の方法により、表記の化合物 (65mg, 90%) を得た。

【0037】NMR (CDCl₃ + cat CD₃OD, 250MHz) δ = 8.09 (d, 2H, 8.6 Hz), 7.92 (d, 2H, 8.6 Hz), 7.46 (d, 1H, 3.0 Hz), 7.46 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.24 (dd, 1H, 3.0 Hz, 9.1 Hz), 6.80 (s, 1H), 3.94 (t, 1H, 6.5 Hz), 1.65-1.85 (m, 2H), 0.96 (t, 1H, 7.4 Hz)

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3086, 2967, 2880, 1717, 1618, 1578, 1487, 1472, 1454, 1360, 1302, 1188

【0038】参考例2

6-イソプロピルオキシフラボン-4'-カルボン酸の合成

6-ヒドロキシフラボン-4'-カルボン酸メチルエステル (68mg, 0.23mmol)、イソプロピルブロマイド (0.31ml, 3.39mmol) を用い実施例3と同様の方法により、表記化合物 (68mg, 91%) を得た。

【0039】NMR (CDCl₃ + cat CD₃OD, 250MHz) δ = 8.15 (d, 2H, 8.6 Hz), 7.96 (d, 2H, 8.6 Hz), 7.54 (d, 1H, 3.1 Hz), 7.49 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.24 (dd, 1H, 3.1 Hz, 9.1 Hz), 6.84 (s, 1H), 4.60-4.75 (m, 1H), 1.35, 1.33 (each s, each 3H)

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3067, 2982, 2936, 2612, 1713, 1618, 1593, 1582, 1485, 1458, 1414, 1370, 1287, 1235, 1208, 1115

【0040】参考例3

6-(1-アダマンチルメチル)オキシフラボン-4'-カルボン酸の合成

6-ヒドロキシフラボン-4'-カルボン酸メチルエステル (98mg, 0.332mmol)、1-アダマンチルメタノール (655mg, 3.94mmol) を用い実施例1と同様の方法により、表記化合物 (88mg, 62%) を得た。

【0041】NMR (CDCl₃ + cat CD₃OD, 250MHz) δ = 8.14 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.96 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.50 (d, 1H, 2.9 Hz), 7.48 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.29 (dd, 1H, 2.9 Hz, 9.1 Hz), 6.85 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 12H)

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3424, 3073, 2903, 2849, 2676, 2554, 1680, 1632, 1582, 1485, 1453, 1358, 1294, 1256, 1204, 1130, 1076, 1024

【0042】参考例4

6-ジシクロヘキシルメチルオキシフラボン-4'-カルボン酸の合成

6-ヒドロキシフラボン-4'-カルボン酸メチルエステル (98mg, 0.331mmol)、ジシクロヘキシルメタノール (790mg, 4.02mmol) を用い実施例1と同様の方法により、表記化合物 (103mg, 68%) を得た。

【0043】NMR (CDCl₃ + cat CD₃OD, 250MHz) δ = 8.25 (d, 2H, 8.4 Hz), 8.02 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.63 (d, 1H, 2.8 Hz), 7.50 (d, 1H, 9.1 Hz), 7.31 (dd, 1H, 2.8 Hz, 9.1 Hz), 6.92 (s, 1H), 4.11 (t-like, 1H), 1.5-1.9 (m, 12H), 0.9-1.3 (m, 10H)

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3079, 2926, 2853, 1713, 1618, 1578, 1478, 1453, 1414, 1360, 1298, 1236, 1204

【0044】合成例

6-ヒドロキシフラボン-4'-カルボン酸メチルエステルの合成

2', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン (10.0g, 65.7mmol) の1, 2-ジクロロエタン (100ml) 溶液に4-ジメチルアミノピリジン (0.80g, 6.57mmol)、ピリジン (13.3ml, 164mmol)、テレフタル酸モノメチルクロリド (26.8g, 135mmol) を加え、2.5時間還流させた。反応液を水600ml、飽和重硫酸カリウム水溶液200mlの混合液に注加し、クロロホルムにより抽出した後濃縮し、白色結晶 (35.9g) を得た。これをジオキサン (54

0ml)に懸濁させ、水素化ナトリウム(10.5g, 60%, 131mmol)を加え、1時間還流させた。その後反応液を1N塩酸(810ml)に注加し、クロロホルムにて抽出後、濃縮し、黄色粉末固体(37.5g)を得た。次にこの黄色粉末固体(37.5g)を酢酸(1.1リットル)に懸濁させ硫酸(37ml)を加え、0.5時間還流させた。反応系を室温に戻し、水(1.2リットル)に注加し、そのままクロロホルムにて抽出し、有機相を飽和食塩水にて洗浄後、濃縮し、薄黄色固体(31.2g)を得た。

【0045】この薄黄色固体(31.2g)をメタノール(450ml)とテトラヒドロフラン(450ml)の混合液に溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム(7.9g, 197mmol)を加え、室温で2時間処理し、これをそのまま濃縮乾固した。そこに1N塩酸600mlを加え激しく攪拌した後、ろ過した。ろ物をヘキサン-酢酸エチル(1/2)により2回けん洗し、ろ過することにより、標題化合物(14.7g, 76%)を得た。

【0046】NMR($\text{CDCl}_3 + \text{cat } \text{CD}_3\text{O}$
 D , 250MHz) δ =8.10(d, 2H, 8.7Hz), 7.94(d, 2H, 8.7Hz), 7.45(d, 1H, 9.2Hz), 7.36(d, 1H, 2.9Hz), 7.21(dd, 1H, 2.9Hz, 9.2Hz), 6.79(s, 1H), 3.89(s, 3H)

【0047】試験例

本発明の化合物の5 α -リダクターゼ阻害活性について評価するため、ヒト前立腺の組織を用いてヒトステロイド5 α -リダクターゼを抑制する効能について試験した。凍結ヒト前立腺を解凍し、氷冷下で細切(約5mm³)後、0.1Mリン酸緩衝液(pH5.5)を加えて、ポリトロンホモジナイザー(POLYTRON 登録商標, KINEMATICA AG, Littau/LUZERN, SWITZERLAND)を用いて2.5%(w/v)ホモジネート液を調製し、-80℃にて保存した。

【0048】エタノール中、一定量の[1 α , 2 α -3

H(N)]-テストステロン(2.04TBq/mmol, New England Nuclear, Boston, MA)及びエタノール中、種々の量の抑制剤を各々試験管に10 μ lずつ分注し、さらにNADPH0.5mgと、前立腺ホモジネート液0.5mlを分注した。試験管当たりの最終容量は0.1Mリン酸緩衝液(pH5.5)を加えて1mlに調製した。

【0049】該溶液を37℃にて10分間インキュベートした後、氷冷した酢酸エチル2mlを加えることにより反応を停止した。有機層を別の試験管に移し、窒素ガス灌流下で蒸発乾固し、残渣にテストステロン、ジヒドロテストステロン、エストラジオール、アンドロステンジオンおよびアンドロスタンジオールを各々50 μ g加え、酢酸エチル0.1mlで管壁を洗い、再度窒素ガス灌流下で蒸発乾固した。残渣をクロロホルム50 μ lに溶かし、5 \times 20cmシリカゲルTLCプレート(LK6DF No. 4866621, Whatman)のそれぞれのレーン上にスポットティングし、クロロホルム:メタノール(50:1)で展開した。蛍光発色(254nm)およびヨード発色にて基質及び生成物のバンドを確認した後各々の位置のシリカゲルを掻き取り、トルエン系シンチレーターを加え放射化学含量を測定した。生成物に変換した回収放射性標識のパーセントを算出し、さらに抑制剤の代わりに溶媒のみを加えた対照群を100%としたときの各濃度抑制剤添加群のパーセントを算出した。溶媒のみの対照群における基質から生成物への変換率は35~45%であった。

【0050】これらの実験から得られたデータより、 $I_{C_{50}}$ を求めた。その結果を表-1に示した。表-1は本発明化合物がヒトステロイド5 α -リダクターゼの強力な抑制剤であることを示している。また、実施例と比較例を比べると、Rの総炭素数が6~9のものがより強い5 α -リダクターゼ阻害作用を有することがわかる。

【0051】

【表1】

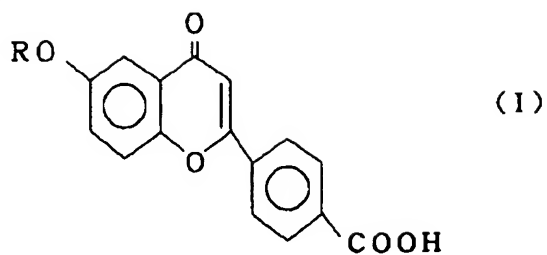


表-1

| | R | IC ₅₀ (μM) | 10 ⁻⁶ Mにおける阻害率 |
|-------|---|-----------------------|---------------------------|
| 実施例 1 | | 0.42 | 70% |
| 2 | | 0.16 | 70% |
| 3 | | 0.12 | 68% |
| 参考例 1 | | >1.00 | 38% |
| 2 | | >1.00 | 36% |
| 3 | | >1.00 | 41% |
| 4 | | >1.00 | 46% |

【0052】

【発明の効果】本発明の化合物ならびにその塩は、5α-リダクターゼ阻害剤として有用であり、その作用に基づき、前立腺肥大症、尋常性座瘡、脂漏症、女性多毛

症、前立腺癌、男性型禿頭症等のDHT活性の減少が所望の治療効果を発現する疾患および症状の治療薬としての利用が期待できる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)